

## ラット海馬における虚血性神経細胞壊死後の移植

著者	青木 浩光
号	1111
発行年	1992
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/60505">http://hdl.handle.net/10097/60505</a>

氏 名（本籍） あお き ひろ みつ  
青 木 浩 光

学位の種類 博士（医学）

学位記番号 医博第 1111 号

学位授与年月日                      平成 4 年 3 月 27 日

学位授与の条件 学位規則第4条第1項該当

研究科専攻 東北大学大学院医学研究科  
(博士課程)内科学系専攻

学位論文題目      Neural grafting to ischemic CA 1 lesions  
in the rat hippocampus  
（ラット海馬における虚血性神経細胞壊死後の  
移植）

(主 查)

論文審査委員 教授 小 暮 久 也 教授 吉 本 高 志

教授 岩崎 祐三

# 論文内容要旨

## 【目的と方法】

ラット海馬は人でいうところの空間記憶、巧緻運動、情緒などを司っているが、この領域の虚血性神経細胞死に対する移植の効果を検討する為に、ラット海馬 CA 1 錐体細胞を20分間の一過性前脳虚血負荷により選択的に破壊し、同領域に胎児ラット海馬神経細胞を脳定位固定装置を用いて移植し、14日後及び100日後に組織生化学的 (AChE, Timm 染色), 受容体オートラジオグラフィ及び行動薬理学的 (T-maze) に観察した。

## 【結果と考察】

(1) Morphology : 移植組織は移植2週後では海馬 CA 1 虚血障害領域に生着していた。その形状は移植片内部に細胞塊を伴った球形状のもので、移植100日後では移植片は host の afferent fiber と結合しており (AChE 染色), 移植を施したラットの60%において海馬歯状回における虚血後の異所性発芽が抑制された (Timm 染色)。

(2) Receptor autoradiography : 移植組織がどのような種類の受容体結合部位を発現するのかを調べる目的で行われた。移植組織は移植2W後では種々の神経伝達物質に対する受容体結合部位を有し、移植100日後ではほとんどの ligand においてその結合部位は増加していた。また、移植100日後では移植側は移植を受けていない反対側に比べ、海馬 CA 1 及び CA 3 の stratum oriens にて Adenosine 受容体結合活性が上昇するなど、host と移植組織との間で神経活動の調整が行われていることが示唆された。

(3) Behavior : 脳虚血負荷による海馬 CA 1 錐体細胞領域障害後、同領域に両側性に移植を受けたラットは移植100日経過後では虚血侵襲による学習障害 (空間記憶障害) の改善傾向を示した。

脳虚血によって障害された海馬 CA 1 神経細胞領域にとり代わって、移植細胞群がその機能を少なくとも部分的には修復できうことが明らかになった。

## 審 査 結 果 の 要 旨

ラット脳海馬は人でいうところの空間記憶巧緻運動、情緒など知的能力の発現と深く関与しており、この領域における CA1 錐体細胞は脳虚血侵襲に対し選択的に脆弱性が強い為、実際に臨床的観点から見た場合、この虚血後海馬神経細胞壊死は脳血管性痴呆の発症機序との関連が意義深い。

一方、哺乳類の中樞神経系においては、脳損傷後における spontaneous な神経の再生は究極的には限界があると考えられており、脳への傷害は、通常、傷害された領域の機能的な permanent loss という結果に繋がってしまう為、現状として脳への移植はその失われた機能を回復させる一手段として有効と見なされている。

脳虚血障害においても種々の移植実験が行われているが移植組織の機能を調べる上で基礎的に重要な研究に radioligand を用いた受容体オートラジオグラフィーや組織化学がある。砂ネズミを用いた実験においては、脳虚血障害後の移植が空間記憶障害の改善に有効だったという報告があるが、ラットでの報告はなく、又、前述した基礎レベルでの機能面の追求も充分なものとは言いがたい。

本研究は脳虚血により傷害された海馬 CA1 神経細胞に対する移植の効果を総合的に検討したものである。実験はラット海馬 CA1 錐体細胞を20分間の一過性前脳虚血負荷により選択的に破壊し、同領域に胎児ラット海馬神経細胞を脳定位固定装置を用いて移植し、14日後及び100日後に移植組織の神経活動の変化を組織生化学 (AChE, Timm 染色)、受容体オートラジオグラフィー、並びに T-maze を用いて行動薬理学的に検討したものである。その結果、移植組織は球形形状に生着し、移植100日後では host の afferent fiber と結合しており (AChE 染色)、種々の神経伝達物質の ligand に対する受容体結合部位を発現した。特に重要な知見としては以下の三点があげられる。

第一に、移植100日後では移植を施したラットの60%において海馬歯状回における虚血後の異所性発芽が抑制された (Timm 染色)。

第二に、移植100日後では Adenosine 受容体結合活性が非移植側に比べ移植側海馬 CA1 及び CA3 の stratum oriens にて上昇した。

第三に、脳虚血障害後両側の海馬 CA1 領域に移植を受けたラットは移植100日経過後に虚血侵襲による空間記憶障害の改善傾向を示した。

以上の如く本研究は、host に対する移植組織の compatibility を詳細に検討し、脳虚血によって傷害された海馬 CA1 神経細胞領域にとり代わって、移植細胞群がその機能を少なくとも部分的には修復できうることを明確にしたもので脳虚血障害後の移植について新知見を与えると共に、脳虚血後の修復のプロセスにかかわる重要なものであり、学位に値するものと評価された。